

München, 1960.

**Histologischer Beitrag
zum Problem der Rosacea Lupoides**

Ahmed El Sigai

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. A. Marchionini

HISTOLOGISCHER BEITRAG
ZUM PROBLEM DER ROSACEA LUPOIDES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Ahmed El Sigai

aus

Ismailia /Ägypten

München 1960

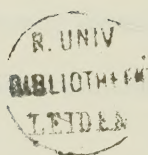
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. W. Spier
 2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Marchionini
- Dekan: Professor Dr. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 1960

Gliederung

	Seite
A) Zur Anatomie und Physiologie der Hautdrüsen	
Talgdrüsen	1
Schweißdrüsen	2
B) Rosacea und Rosacea lupoides	
Rosacea	3
Die sog. Rosacea lupoides (Rosacea-ähnliche Tuberkulid)	4
Zur Genese des Lupoiden Granuloms	12
C) Eigene histologische Untersuchungen	15
Diskussion	22
D) Zusammenfassung	24
Literatur	25
Lebenslauf	29



AUFBAU UND PHYSIOLOGIE DER TALGDRÜSEN

Die Talgdrüsen sind in der Haut aller Säugetiere vorhanden. Sie finden sich besonders reichlich in der Schädelhaut, an Stirn, Gesicht und Kinn, wo sie sich in einer Dichte von $400-900/\text{cm}^2$ befinden. An den übrigen Körperstellen wechselt die Dichte erheblich, sie kann bis auf $50/\text{cm}^2$ herabsinken. Talgdrüsen fehlen an Handinnenflächen, Fußsohlen und an den Dorsalseiten des Fußes. Die Talgdrüsen entwickeln sich aus dem Epithel der Haaranlagen. Die Gestalt der Talgdrüsen ist sehr variabel. Man findet neben einfachen Drüsenkolben, die aus einem allmählich sich erweiternden Epithelrohr und einem kolbigen Endabschnitt bestehen, komplizierte Kolben aus zusammengesetzten Drüsenkörpern. Die Drüsenteile sind teilungsfähige "Histosysteme" (nach HORSTMANN und HEIDENHAIN). Die ersten Anlagen setzen sich aus konzentrisch gelagerten, gegenseitig abgeplatteten Zellen zusammen, die von einer einfachen Lage zylindrischer oder kugelig Basalzellen umschlossen sind. Durch Vergrößerung und Aufhellung der innerhalb des Zapfens gelegenen Zellen deutet sich die beginnende Vertalung an. Dabei werden feine Fetttropfen im Cytoplasma eingelagert. Sie fließen zu größeren Tropfen zusammen und sind von dem wabigen Cytoplasma umschlossen. Die Einlagerung von Fett in die Zellen vergrößert den Talgzapfen kolbig, wobei die unter der Oberfläche gelegenen Zellen ebenfalls abgeplattet werden. Das Wachstum des neuen Talgkolbens erfolgt von dem abgeplatteten Epithel des Endteiles her, das durch Zellteilungen immer neue Zellschichten dem schon vertalgen Zellpfropf anlagert. Vertalgende Zellen geraten so allmählich ins Innere des wachsenden Kolbens. Um die Talgkanälchen des Halsteiles entstehen durch Teilungen neue Zellen. Diese Zellen verfetten in der Regel nicht mehr, sondern bilden ein mehrschichtiges Epithel, das in der Nähe der Einmündung in den Haarkanal zu finden ist.

Der Oberflächentalg besteht zum größten Teil aus Drüsentalg, dem nur ca. 2-5 % epidermogene Hornfette, insbesondere Cholesterin, beigemischt sind. Die Tagesproduktion des gesamten Integumentes der Erwachsenen an Talg mag um 1,5 bis 2,5 g liegen (Literatur siehe MARCHIONINI und SPIER).

Die Talgdrüsenproduktion wird von Hormonen, dagegen wahrscheinlich nicht vom autonomen Nervensystem beeinflusst (St. ROTHMAN). Mit Ein-

tritt der Pubertät nehmen die Talgdrüsen an Größe zu und steigern ihre Sekretion, wie von EMANUEL mit Hilfe der Ätherextraktionsmethode eindeutig gezeigt werden konnte. Der Verlauf der Acme vulgaris, insbesondere aber die Hyperseborrhoe spiegelt die hormonale Abhängigkeit der Talgdrüsenproduktion in pathologischem Ausmaß wieder. Auch bei der Parkinson'schen Erkrankung tritt eine Volumenzunahme der Talgdrüsen, sowie vermehrte Talgdrüsensekretion noch nicht eindeutig geklärter Pathogenese auf.

AUFBAU UND PHYSIOLOGIE DER SCHWEISSDRÜSEN

Ca. 2 Millionen Schweißdrüsen sind auf dem ganzen Körper verteilt, mit Ausnahme der Glans Penis und der Innenfläche der Vorhaut. Sie sind besonders vermehrt im Bereich der Handteller und der Fußsohlen. Auf einem cm^2 sind ca. 400 Schweißdrüsen vorhanden. Die Menge Schweiß, die gebildet wird, ist sehr unterschiedlich. In den Tropen oder im feuchtwarmen Arbeitsklima können bis zu 11 Liter Schweiß mitunter am Tag gebildet werden. Sie kommen bei Menschen in zwei verschiedenen Formen vor. Eine kleinere Drüsenart, die sog. ekkrinen Schweißdrüsen, ist fast über die ganze Haut verteilt. Sie sondern durch den Epithelbelag ihrer Knäulchen den "thermoregulatorischen" Schweiß ab. Eine größere Form, die sog. apokrinen Schweißdrüsen, kommen nur in den Achselhöhlen, an den Warzenhöfen, in der Genital- und Analgegend vor; bei diesen wird mit der Sekretion das Drüsenepithel teilweise abgestoßen. Sie sollen manchmal eisenhaltige Substanzen und mehr alkalische Phosphatase als die ekkrinen Drüsen enthalten. Die ekkrine Schweißdrüse besteht aus einem vielfach gewundenen Rohr. Ihre Wandung wird von einer einfachen Lage je nach dem Füllungszustand niedrigkubischer bis hochzylindrischer Drüsenzellen gebildet, ferner aus einer Schicht aus dem Epithel hervorgehender glatter Muskelelemente und aus mehrreihigen kubischen Zellen, die von einer feinen Membrana propria und von längsverlaufenden Bindegewebsbündeln umgeben sind.

DIE ROSACEA

Das klinische Bild der Rosacea äußert sich in einfachem Erythem, akuter und subakuter, diffuser oder circumscripiter, leichter oder schwererer Entzündung auf dem Boden einer Gefäßstauung, Papulopusteln, Schuppenbildung und Teleangiektasien. Diese morphologischen Elemente können sich in verschiedener Weise und Intensität kombinieren.

Man unterscheidet im allgemeinen (mit MIESCHER)

a) Die erythematös-teleangiektatische Form:

Sie weist eine leichte bis livide, unscharf begrenzte herdförmige, teleangiektasiendurchzogene Rötung mit geringgradiger, kleinlamellöser Schuppung auf, die trotz der wenig starken Ausdehnung als solche auffallend persistent ist, wenn sie auch an Intensität sehr wechseln kann. Sie findet sich sehr häufig in der Mitte der Stirn, über der Nasengegend oder an den Wangen. Nach MIESCHER ist die Form wahrscheinlich mit der Akrocyanose verwandt.

b) Bei der mikronodulären Form finden sich hauptsächlich kleinere oder größere entzündliche Papeln, die teilweise isoliert, teils auf einem diffus geröteten Grund herdförmig beisammenstehend über das Gesicht zerstreut sind. Sie ist manchmal mit auffälligen Papulopusteln kombiniert, die zu stärkeren granulomatösen Verdichtungen führen können. Dazu kommen über Wangen und Nase zerstreut zahlreiche, teils besenreisensartig sich verästelnde, teils netzartig miteinander verflochtene, hellrote oder dunkelrote Teleangiektasien. Diese Form wird bei Frauen mittleren aber auch jugendlicheren Alters angetroffen.

c) Schließlich kann allein oder in Kombination mit den eben genannten Veränderungen noch eine Hypertrophie der Talgdrüsen auf der Nase in den Vordergrund treten, die zu einer stark knolligen, von tiefen Einziehungen durchsetzten Verdickung der Nase führen kann, d. h. zu einem sog. Rhinophym (Pfundnase), einer Affektion des Mannes.

Die französischen Dermatologen (GRACIANSKY und BOULE) unterscheiden zwei Formen: Rosacea auf fetter Haut und Rosacea auf trockener Haut. Bei der Rosa-

cea auf fetter, verdickter Haut steht klinisch eine gewisse Ähnlichkeit mit der Acne vulgaris im Vordergrund: Seborrhoe, Komedonen, papulo-pustolöse Erscheinungen, tiefere Knoten und Abszesse. Gelegentlich entwickelt sie sich zu hypertropher Form mit Rhinophym. Die Rosacea auf trockener, zarter, glatter Haut hat weder anamnestisch noch klinisch Beziehung zur Acne vulgaris. Bei ihr stehen vaskuläre Symptome im Vordergrund.

ROSACEA LUPOIDES (sog. ROSACEA-ÄHNLICHES TUBERKULID)

ARNDT (1909) hatte mehrere Fälle eigentümlicher Gesichtsveränderungen gesehen, bei denen klinisch zwar eine große Ähnlichkeit mit Rosacea vorhanden war, letztere Diagnose aber nicht ohne weiteres gestellt werden konnte. Bei einem Fall handelte es sich um ein 28jähriges Mädchen, bei der die Umgebung der Nase, der Wangen und des Kinns diffus gerötet war. Die Rötung verstärkte sich nach den Mahlzeiten regelmäßig. Bei Glasdruck erkannte man eine große Anzahl halberbsengroßer Knötchen von gelblich-lividem Colorit.

Histologisch ergab sich der Befund eines Lupus follicularis.

BLASCHKO (1909) hat drei Fälle von nodulären Tuberkuliden beschrieben, die sich von der Acne vulgaris durch Pustulation oder Ulceration unterscheiden. Die Histologie ergab in allen drei Fällen ein übereinstimmendes Resultat: Die kleinen Tumoren bestanden aus Epitheloidzellen, Langhans-Riesenzellen, mit Tendenz zur zentralen Nekrosenbildung. In zwei Fällen war die Pirquet-Probe positiv, in einem Fall war sie negativ. Aktive tuberkulöse Prozesse waren nicht vorhanden. BLASCHKO nimmt auf Grund des histologischen Befundes eine tuberkulöse Erkrankung an. Retrospektiv handelt es sich wohl um Fälle von Lupus miliaris faciei.

JADASSOHN (1913) hat zwei Fälle beschrieben. Beim ersten Fall handelte es sich um eine 48jährige Frau, bei der im Bereich des Gesichts Rötung, Knötchen, Pusteln und Teleangiektasien vorhanden waren. Alt-Tuberkulin-Reaktion $1:10^6$ (+) +, $1:10^5$ ++ $1:5000$ +++, Pirquet +++, Moro ++, Histologisch zeigte sich typisch tuberkuloide Struktion. Beim zweiten Fall handelte es sich um eine 41jährige Patientin, AT.-Reaktion $1:10^5$ + (+),

1:5000 ++, Pirquet +, Moro III. Der genannte Autor weist darauf hin, daß zwischen Lupus Pernio, Lupus miliaris und Rosacea Übergänge vorkommen können. Die Diagnose ist nicht leicht, vor allem, da auch bei gewöhnlicher Rosacea wie auch bei Lupus erythematodes lupoide Flecken vorkommen, die auf kollioder Degeneration der Haut beruhen. Da die für die r.-Tb-ide charakteristische histologische Struktur durch tuberkuloide Reaktion um untergangene Follikel auch bei der Rosacea nicht ungewöhnlich sind, führen selbst histologisch verifizierte lupoide Reaktionen differential-diagnostisch oft nicht weiter. Nach den Untersuchungen der Breslauer Klinik scheinen Fälle von r.-Tb-iden nicht häufig zu sein.

LEWANDOWSKY (1917) hat erstmals auf Grund eines in ungewöhnlicher Form auftretenden Gesichts"tuberkulids" das Rosacea-ähnliche Tuberkulid als solches beschrieben. Es handelte sich um eine 30jährige Patientin, deren histologisches Bild sowie positive Diaskopie und stark positive Tuberkulinreaktion ihn veranlaßten, den letzten Fall nicht als Rosacea anzusehen, sondern als ein Rosacea-ähnliches Tuberkulid. Diese Form war bereits von BLASCHKO auf dem Berliner Dermatologischen Kongreß am 8. 6. 08 demonstriert worden. Die Veröffentlichung war bis 1931 offenbar nur in der deutschen Literatur bekannt. Sie wurde besonders von JADASSOHN und BLOCH beachtet.

Erst 1931 nach Veröffentlichung eines Falles in der New York Post-Graduat Medical School erschienen Berichte über Rosacea-ähnliche Tuberkulide in der amerikanischen Literatur. Das Rosacea-ähnliche Tuberkulid scheint damals keine ganz seltene Krankheit gewesen zu sein, denn nach 1931 sind 10 Fälle veröffentlicht worden, zuletzt von SULZBERGER, MICHELSON, WIENER, MAC KEI.

LEDERMANN (1920) hat einen Fall von r.-Tb-id bei einer 30jährigen Patientin, bei der am Körper ein disseminierter Lupus vulgaris bestand, beschrieben. Moro-Hautreaktion war an den erkrankten Stellen stark +, im Gesunden -. Histologie: Tuberkuloide Strukturen.

HEYMANN (1922) beschrieb einen Fall bei einer 43jährigen Frau ohne Tbc in der Familienanamnese. Klinisch bestand im Gesicht ein diffus-livides Erythem, das übersät war mit zahlreichen Einzeleffloreszenzen von Stecknadelkopf- bis Hanfkorngroße, teils im Niveau der Haut gelagert, teils leicht erhaben; einzelne von ihnen trugen feine, kleine, weißliche Schuppen. Ganz vereinzelt fanden sich an den größeren Herden zentrale Pusteln.

Pirquet 0, 1 und AT: 5000 +, Moro im Herd +, an normaler Haut Ø.

Histologie: Unter dem Epithel ein scharf abgesetztes Infiltrat, das in der Hauptsache aus Epitheloidzellen besteht; in den zentralen Partien fanden sich Riesenzellen von Langhans'schem Typus. Dazwischen lagen einzelne Plasmazellen; Lymphozyten sind innerhalb des Knötchens nur spärlich vorhanden, umgeben es dagegen reichlich. Innerhalb des Knötchens war das elastische Gewebe zugrunde gegangen. Auf Grund des histologischen Befundes und der Kontrast-Moro-Reaktion wurde der Fall zu dem Rosacea-ähnlichen Tuberkulid gerechnet.

MARTENSTEIN und NOLL (1929) konnten eine hohe AT-Empfindlichkeit bei der r.-Tb-id feststellen.

EPSTEIN (1930) beobachtete einen Fall, bei dem zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße Knoten, dazwischen vereinzelte Pustelchen waren. Es bestanden neben diffuser Rötung des Gesichtes nur ganz vereinzelte Teleangiectasien. Anamnestisch war eine Lungenspitzenaffektion nachzuweisen. Alt-Tuberkulin-Reaktion $1:10^6$ Ø, $1:100\,000$ Ø, $1:5000$, sowie Pirquet-Hautreaktion positiv. Histologisch wurde das Vorliegen einer r.-Tb-id bestätigt.

PLANNER (1930) beobachtete bei einer 27jährigen Patientin über der Nase und den Wangen zahlreiche disseminierte kleinste Knötchen auf erythematösem Grund, die auf Glasdruck einen leicht gelblichen Farbton zeigten. Histologie: In der Cutis befinden sich scharf abgesetzte knötchenförmige Infiltrate aus Epitheloidzellen, Lymphozyten und reichlichen Riesenzellen. Auffallend war die große Zahl von Plasmazellen, nicht nur um die stark erweiterten Gefäße, sondern auch im Infiltrationsbereich. Pirquet stark +.

SULZBERGER (1935) hebt hervor, daß das r.-Tb-id weniger zur Pustelbildung neigt, und daß seine Effloreszenzen nicht auf Röntgenbestrahlung reagieren. Typisch für das histologische Bild sei die Tuberkelbildung um und im Follikel.

MIESCHER (1943) hat ausführliche Untersuchungen über Rosacea und das r.-Tb-id durchgeführt und letzteres insbesondere histologisch untersucht. Diese Arbeit sei deshalb etwas ausführlicher referiert. Es handelte sich immer, wie bei LEWANDOWSKY, um Fälle, welche klinisch weitgehend als

Rosacea imponierten, bei denen aber einzelne Elemente durch ihre Farbe, besonders unter Glasdruck, den Verdacht auf das Vorliegen tuberkuloider Elemente erweckten. MIESCHER nahm Excisionen nicht nur bei den verdächtigen Fällen von knötchenförmiger Rosacea vor, sondern auch dort, wo die diaskopische Untersuchung negativ verlief. Es wurde insbesondere auf die kleinen Knötchen geachtet und nicht so sehr auf die auffälligen größeren pustulösen Elemente. Bei der histologischen Untersuchung wurde stets die ganze Schnittserie durchuntersucht, was sich bei der Spärlichkeit der charakteristischen Veränderungen in manchen Fällen als eine für die Beurteilung unerläßliche Voraussetzung erwies. Gefunden wurden, um das Resultat der Untersuchungen vorwegzunehmen, mehr oder weniger scharf begrenzte, knötchenförmige Infiltrate, welche zum größten Teil im Bereich des Follikelapparates mit Einschluß der Talgdrüsen, seltener im Raum zwischen den Follikeln oder im Bereich der Schweißdrüsen (Ausführungsgang und Drüsenkörper) auftreten. Die Infiltrate liegen dem Follikel seitlich oder zirkulär an und verraten deutlich ihr Hervorgehen aus der adventitiellen Scheide der perifollikulären Gefäße.

MIESCHER unterscheidet bei dem r.-Tb-id je nach der Ausbildung der Infiltrate drei Formen:

1. lymphozytärer Typ
2. Übergangs-Typ
3. klassischer Typ

Letzterer weist bevorzugt tuberkuloiden Charakter auf und interessiert uns deshalb vor allem.

MIESCHER hat 2 Fälle ausführlich beschrieben:

Beim 1. Fall handelt es sich um eine 45jährige Patientin, bei der weder in der Anamnese noch z. Zt. ihrer klinischen Untersuchung Zeichen einer aktiven Tuberkulose vorlagen. Tuberkulinreaktion; Mantoux 1:100 000 +. Beginn der Affektion vor einem Jahr im Gebiet der Nase und der Wangen. Klinisch typisches Bild der "ekzematoiden" Rosacea. Nasenmitte, Wangen, Kinn, in geringem Grad auch die Stirnmitte diffus gerötet. Innerhalb der roten Zone, die auch feine Teleangiektasien aufweist, reichliche Aussaat kleiner stecknadelkopfgroßer, dunkelroter Knötchen, leicht prominent, nicht transparent, unter Glasdruck verschwindend, nur bei vereinzelt Elementen eine Spur gelblicher Verfärbung aufweisend. Pustulöse Elemente fehlen.

Histologie: Normale Epidermis. Sämtliche Follikel in ihrem epithelialen

Anteil intakt. Follikelmündung ist leicht erweitert, Gefäßnetz in der subpapillären Schicht teleangiektatisch. Im Bereich zahlreicher Follikel finden sich umschriebene, zumeist parafollikulär, seltener intrafollikulär gelagerte, massive knötchenförmige Infiltrate. Die Infiltrate liegen am häufigsten zwischen dem mittleren und oberen Drittel des Follikels, doch finden sie sich auch tiefer, sowie im Bereich aus Talgdrüsen. Ein Teil der Infiltrate besteht ausschließlich aus dicht gelagerten Lymphozyten und entspricht im Aussehen und in der Beziehung zu den Follikeln durchaus den bisher gegebenen Beschreibungen. In anderen zeigen sich im Zentrum der Knoten kleine und größere Gruppen von Epitheloidzellen, in wieder anderen ist die zentrale Masse der epitheloiden Zone mächtiger, und schließlich finden sich Knoten, welche fast ganz aus Epitheloidzellen aufgebaut sind und nur wenige, zumeist randständige Lymphozyten enthalten. Die Form der Knoten ist bald länglich, bald mehr kugelig. Riesenzellen sind verhältnismäßig selten, weisen dann aber zumeist die klassische Langhans'sche Form auf. Die Gefäße verlaufen stets an der Peripherie der Knoten. Das Follikelparenchym ist an der Berührungsstelle mit dem Infiltrat von einigen Wanderzellen durchsetzt, im übrigen normal. Neben den follikulär orientierten Knoten finden sich auch zwischen den Follikeln in subepidermaler Schicht rundliche tuberkuloide Infiltrate, die bis zur Epidermisnähe reichen können und dann an Lupusknötchen erinnern. Die tieferen Schichten der Cutis sind im ganzen frei, doch finden sich vereinzelt paravaskuläre Lymphocytenknötchen, worunter ebenfalls solche mit epitheloider Umwandlung im Zentrum, vereinzelt sogar von sarkoidem Aussehen sind. Die elastischen Fasern fehlen in den Infiltraten vollkommen.

Beim 2. Fall handelt es sich um eine 38jährige Patientin. In der Anamnese Ulcus corneae, sonst o. B. Seit 3 Jahren auf Nase, Wangen, Stirn und Kinn Aussaat miliärer ekzematoider Knötchen und einzelner Pustelchen, unter Glasdruck vollkommen verschwindend.

Die histologische Untersuchung ergibt reichlich peri- und parafollikuläre, sowie interfollikuläre, knötchenförmige Infiltrate in allen Übergängen, von rein lymphocytärem bis zu ausgesprochen tuberkulidem Charakter. Die Follikel sind intakt. Ein einziger Follikel ist mit Leukozyten gefüllt, seine noch intakte Wandlung taucht in einen großen granulomatösen Knoten ein, in welchem sich bereits die epitheloide Umwandlung andeutet. In den tieferen Cutisschichten und selbst in der Subcutis finden sich vereinzelt runde und ovale fast ganz aus Epitheloiden und vereinzelt Riesenzellen bestehende Knötchen, welche an die Bilder Sarkoid Boeck erinnern.

Die histologischen Befunde bei 32 weiteren Fällen (24 kleinknotige, 8 großknotige) ergeben alle qualitativ dasselbe Bild. Sie unterscheiden sich untereinander hauptsächlich durch die Größe der granulomatösen Formationen und durch den wechselnden Grad ihrer tuberkuloiden Differenzierung. In allen Fällen war neben gelegentlich interfollikulären und tiefen subcutanen Knötchen die parafollikuläre Orientierung vorherrschend, stets fanden sich neben klassisch tuberkuloiden Bildungen rein lymphozytäre, gleich orientierte Infiltrate und solche in epitheloider Umwandlung. In mehreren Fällen hatten Knötchen, besonders in der Nähe der Cutis-Subcutisgrenze ausgesprochen sarkoiden Charakter, indem sie fast ausschließlich aus epitheloiden Zellen sich zusammensetzten. Aber auch in einem solchen Fall, der histologisch weitgehende Ähnlichkeit mit dem Boeck'schen Sarkoid zeigte, fanden sich scheinbar banale, entzündliche rein lymphozytäre Vorgänge in beträchtlichem Umfang. Von besonderem Interesse ist die gelegentliche Lokalisation der Infiltrate im Bereich der Schweißdrüsen, welche wiederholt beobachtet wurde. So fanden sich sowohl subepidermal um das distale Ende des Schweißdrüsenausführungsganges klassische Tuberkulknötchen, wie sie schon LEWANDOWSKY beschrieben hat, als auch entsprechende Bildung in der Tiefe, einen ganzen Schweißdrüsenknäuel einschließend. Bei Fällen, welche schon makroskopisch durch größere knotige Elemente auffielen, fanden sich Knotenbildungen, welche fast die ganze Cutis durchsetzen und weitgehend an die Verhältnisse beim Lupus miliaris erinnern, nur fehlte die bei charakteristischen Fällen von Lupus miliaris so typische zentrale Nekrose. Wenn in einzelnen Fällen nekrotisches Gewebe angetroffen wurde, dann handelte es sich entweder um zerfallende Follikelteile, oder um eine sekundäre Nekrose des Oberflächenepithels und zwar dann, wenn der Knoten subepidermalen Sitz hatte und die vorgewölbte und stark gedehnte Epidermis sekundär den ungünstigen Ernährungsverhältnissen zum Opfer gefallen war. Solche Bilder wurden nur in zwei Fällen angetroffen. Alle histologischen Untersuchungen ergaben hinsichtlich der Lokalisation der entzündlichen Vorgänge ein einheitliches Bild. Es handelte sich um peri- und paravaskuläre entzündliche Infiltrate, welche sich in erster Linie im Gebiet des perifollikulären Gefäßapparates abspielen, jedoch ebenso gut auch die anderen Gefäßgebiete betreffen können, vor allem das subpapilläre, seltener das cutan-subcutane und das periglanduläre. Die einzelnen Fälle unterscheiden sich durch das Ausmaß der Umwandlung lymphozytärer Infiltrate in tuberkuloide Strukturen bis zum typischen "Tuberkel", ja bis zum sarkoiden Granulom. In allen Fällen erwies sich das Follikelepithel als unbeteiligt oder nur sekundär durch den Prozeß beeinflusst unter dem Bild einer leichten ödematösen Auflockerung und Infiltration mit meist wenigen Wanderzellen. Leukozytäre Prozesse kommen bei

vielen Fällen vor, entsprechend den klinisch als follikuläre Pustelchen imponierenden Elementen. Sie erscheinen aber nicht obligater, sondern sekundärer Natur und dürften durch Infektion eines durch den Krankheitsvorgang geschädigten Follikels zustandekommen. Das Symptom der teleangiektatischen Gefäßerweiterung wurde fast ausnahmslos sowohl bei den rein lymphozytären als auch bei den tuberkuloiden Fällen angetroffen.

KALKOFF (1947) ordnete die Rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichts unter die Gruppe der Tuberkulide. Er ist der Meinung, daß man zwischen der Rosacea lupoides und dem r.-Tb-id. weder klinisch noch histologisch unterscheiden kann.

Nach JORDAN (1949) kann man bei Rosacea gar nicht selten klinisch lupoide Knötchen bzw. histologisch tuberkuloide Strukturen feststellen. Der Beweis für die Existenz einer echten r.-Tb-id. erschien JORDAN noch nicht endgültig erbracht.

Nach KLINGMÜLLER (1954) ist die Einordnung des Rosacea-ähnlichen Tuberkulid unter Berücksichtigung der histologischen Struktur in den Formenkreis der Tuberkulose nicht möglich. Das histologische Bild beweist nicht absolut das Vorhandensein einer Tuberkulose. Für eine Tuberkulose ist der Bazillennachweis und der positive Ausfall von Tierexperimenten notwendig. Familiäre Belastung mit Tuberkulose gibt keinen verwertbaren Beweis für die Zugehörigkeit der Tuberkulose. Das Versagen der Tuberkulostatica bei dem Rosacea-ähnlichen Tuberkulid spricht ferner für mangelnden Zusammenhang mit Tuberkulose.

KETEL (1958) hat kürzlich 55 Patienten mit Rosacea papulose und papulopustulosa (Rosacea-ähnlichem Tuberkulid) im Alter von durchschnittlich 41,9 Jahren durchuntersucht. Es wurden Probeexcisionen, Mantoux 1:1000 und Routine-Untersuchungen von Blut und Urin, sowie Durchleuchtungen durchgeführt. Bei 37 Fällen hatten keine aktiven tuberkulösen Prozesse bestanden. Mantoux 1:1000 war bei 19 positiv, in 17 Fällen wurde die Diagnose R.-ä.-Tb-id auf Grund des klinischen Bildes (Befall der lateralen Partien der Wangen und des Nackens) und der positiven Diaskopie gestellt. - Histologisch zeigte die Hälfte der Fälle nur unspezifische Infiltrate ohne tuberkuloide Strukturen. Letztere waren bei 21,6 % vorhanden. (Diese Zahl wäre unseres Erachtens sicherlich höher gewesen, wenn man von allen Excisionen Serienschnitte gemacht hätte.) Das beweist, daß die tuberkuloide Struktur nicht selten vorkommt. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den tuberkuloiden Infiltraten und tuberkulösen Allge-

meinerkrankungen festgestellt werden. Rosacea-ähnliche Tuberkulide und Tuberkulose können unabhängig voneinander an verschiedenen Körperteilen auftreten. Der Verfasser ist der Meinung, daß das R. -Tb-id. nicht als selbständige Krankheit oder als Tuberkulid oder als eine selbständige Erkrankung unbekannter Ursache, sondern als identisch mit Rosacea-papulosa oder Rosacea-papulo-pustulosa betrachtet werden muß.

HISTOLOGIE DER ROSACEA LUPOIDES (ROSACEA-ÄHNLICHES TUBERKULID) ZUSAMMENGEFASST

Das histologische Bild des r. -Tb-ids unterscheidet sich von dem des Lupus vulgaris durch weniger umfangreiche tuberkuloide Strukturen, auch durch fließende Übergänge zu mehr histiozytären Formationen, vom Lupus miliaris faciei durch das Fehlen zentraler käsiger Nekrose, vom Morbus Boeck durch den viel größeren Lymphozytengehalt sowie durch Polymorphie der Knötchen. Das histologische Bild äußert sich in mehr oder weniger unscharf abgegrenzten, knötchenförmigen Infiltraten, welche bevorzugt im Bereich des Follikelapparates, seltener im Raum zwischen den Follikeln oder im Bereich der Schweißdrüsen (Ausführungsgang und Drüsenkörper) auftreten. Die Infiltrate liegen dem Follikel seitlich oder zirkulär an und verraten deutlich ihr Hervorgehen aus der adventitiellen Scheide der perifollikulären Gefäße.

Man kann je nach der Ausbildung der Infiltrate mit MIESCHER drei Formen unterscheiden:

- 1.) Lymphozytäre Form, wobei die Infiltrate nur aus Lymphozyten bestehen.
- 2.) Übergangsform, bei der die Infiltrate stellenweise in ihrem Inneren eine herdförmige Entwicklung von epitheloiden Zellen zeigen.
- 3.) Klassische Form. Hier haben die Infiltrate einen ausgesprochen tuberkuloiden Charakter. Bei dieser Form kann man einen kleinknotigen von einem großknotigen Typ unterscheiden. Man findet scharf abgegrenzte Zellinfiltrate, die direkt unter der Cutis und unmittelbar unter der Epidermis liegen. Die Infiltrate bestehen aus Epitheloidzellen, Riesenzellen von Langhans'schem Typ. Im Zentrum sind fast keine Lymphozyten, nur manchmal vereinzelte Plasmazellen vorhanden. Die Lymphozyten befinden sich reichlich am Rande der Infiltrate, insbesondere wall-

artig angehäuft an der unteren Grenze der Infiltrate. Die Infiltrate sind oft perifollikulär, manchmal um die Schweißdrüsen und nicht selten ohne Beziehung zu den Anhangsgebilden gelegen. Gefäßerweiterungen sind immer vorhanden.

Im wesentlichen hiermit übereinstimmend urteilt SULZBERGER: Man findet bei der R. -ä. -Tb-id Infiltrate direkt unter der Cutis und unmittelbar unter der Epidermis, dazu perivaskuläre Infiltrate. Die Granulome bestehen aus Epitheloidzellen, Riesenzellen von Langhans'schem Typ. Im Zentrum sind wenige Lymphozyten und manchmal vereinzelte Plasmazellen. Nach außen nehmen die Lymphozyten zu und die Epitheloidzellen ab. Der Knötchenrand besteht meistens aus Lymphozyten und ist gegen die Umgebung nicht scharf begrenzt. Die Infiltrate sind oft perifollikulär, manchmal um die Schweißdrüsen angeordnet, nicht selten jedoch auch ohne Beziehung zu den Anhangsgebilden. Neben der tuberkuloiden Struktur findet man manchmal Lymphozyten, Plasmazellen, sowie Leukozyten. Gefäßerweiterungen sind immer vorhanden. Tuberkelbakterien konnten nicht nachgewiesen werden. Dieses histologische Bild unterscheidet sich von der banalen Rosacea durch das Vorherrschen von tuberkuloidem Charakter.

ZUR GENESE DES LUPOIDEN GRANULOMS :

Bei Eindringen von lebenden und auch toten Infektionserregern in ein Gewebe ist die Gewebsreaktion von der Beschaffenheit der Gewebe, der Art der Erreger und der allgemeinen Reaktionen des Organismus gegenüber dem Schmarotzer und seinem Stoffwechsel in weitgehendem Maße abhängig. Tritt die Gewebsreaktion regelmäßig in Erscheinung und läßt sie sich histologisch von Reaktionen abgrenzen, die von anderen Keimen erzeugt werden, so wird diese Reaktion als "spezifisch" bezeichnet. Stehen die proliferativen Phänomene im Vordergrund, so wird das Reaktionsprodukt als Granulom bezeichnet.

Das histologische Bild der Granulome bestimmen nach ROULET grundsätzlich zwei Faktoren:

- a) Spezifische Ursache
- b) Reaktionsfähigkeit der Gewebe

Die Granulome beinhalten Wucherungsprozesse, bei denen besonders Bindegewebsbestandteile, "Makrophagen" beteiligt sind, die jetzt allgemein als Histiozyten und Reticulumzellen bezeichnet werden. Die uncharakteristischen, unspezifischen Zellmobilisierungen, Zellwucherungen, Zellinfiltrate und Degenerationen treten in quantitativer und qualitativ wechselnder Art, je nach dem Infektionserreger in Erscheinung, so daß Bilder entstehen, die für die eine oder andere Krankheit mehr oder weniger typisch sind.

Nach ROULET ist ein Granulom der morphologische Ausdruck jener Summe von exsudativ-produktiven Bindegewebsreaktionen, die mit großer Regelmäßigkeit eine umschriebene, durch Schmarotzer hervorgerufene Mobilisierung und Wucherung reticulo-histiozytärer Zellen bewirken; es kann mit exsudativen und degenerativen Erscheinungen, welche sowohl am Anfang wie am Ende des ganzen Geschehens eintreten, verbunden sein. Mit anderen Worten stellt ein Granulom "eine umschriebene, in sich geschlossene Abart des gewöhnlichen Granulationsgewebes dar, die auf Grund einer Abwehrreaktion gebildet wird."

In seinen Ausführungen über das "Tuberkulöse Granulom" betont ROULET, daß die Epitheloidzellen auf Grund zahlreicher Befunde offensichtlich aus Histiozyten entstehen. Bei der Tuberkulose dürften für Tbc-Bakterien spezifische Phosphatide diese Umwandlung bedingen, wenngleich die Wirkung intakter, wohl auch abgetöteter Bakterien quantitativ stärker zu sein scheint, als die isolierter Phosphatidsäuren.

Daß der Nachweis von Epitheloidzellen (und Riesenzellen) keineswegs das Vorliegen einer Tbc beweist, ist andererseits gerade auf Grund hauthistologischer Befunde sinnfällig. Überall, wo Fettgewebe in einen krankhaften Prozeß einbezogen ist, sind zum Teil lupoide Fettresorptionsgranulome zu beobachten. Ferner gibt es gefäßgebundene Hautleiden, z. B. die nicht seltene Granulomatosis disciformis der Unterschenkel, die tuberkuloide Strukturen aufweisen, aber keinerlei Beziehungen zur Tuberkulose besitzen. Für bakteriogene Natur der lupoiden Granulome bei der Rosacea lupoides haben sich keine Anhaltspunkte bislang finden lassen. Zu diskutieren wären Talgbestandteile als Substanzen, die eine Umwandlung von Histiozyten in Epitheloidzellen bedingen. Der Beweis hierfür steht aber noch aus. Jedenfalls können es nicht etwa Talgpartikel als solche sein, da letztere eine durch massive Riesenzellenansammlung charakteristische Reaktion, z. B. beim Aufheben von Talgzysten, verursachen; andererseits finden sich die Granulome bei der Rosacea nicht immer in unmittelbarer Follikelnähe, so daß allenfalls die An-

nahme einer mehr oder weniger transfollikulär diffusiblen Agens, das bei Gefäßstase, d. h. wahrscheinlich ungenügender Sauerstoffversorgung des Gewebes, Epitheloidzellenbildungen anregen könnte, diskutierbar erscheint. Es handelt sich jedoch bei dieser Hypothese vorerst um eine Spekulation.

EIGENE HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Es wurden bei Hautexcisaten von 27 Patienten histologische Serienuntersuchungen durchgeführt. Die histologischen Schnitte wurden in Serienschnittgruppen auf je einen Objektträger aufgezogen, im Abstand von jeweils 0,1 mm angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Insgesamt wurden über 20 Einzelschnitte gemustert. Klinisch bestand bei den Patienten Rötung und leichte Schuppenbildung im Bereich der Nase und Wangen. Es waren jeweils stecknadelkopfgröße bis erbsengroße Knötchen und vereinzelte Pusteln vorhanden. Stirn und Ohrläppchen waren nicht beteiligt. Anamnestisch war bei den Patienten bis auf 2 Fälle kein tuberkulöser Prozeß nachzuweisen. Es konnte auch zur Zeit der Erkrankung kein aktiver, tuberkulöser Prozeß festgestellt werden. Tuberkulinhautproben nach Montoux (1:10 000 - 1:1000) waren positiv.

Hier werden als Beispiel die Befunde von 5 Patienten mit ausgeprägten histologischen Bildern gebracht, die durch Serienschnitte eine dreidimensionale Rekonstruktion der Gewebsveränderungen gestatten.

Patient 1:

Anamnestische Einzelheiten liegen nicht vor.

Histologie einer Probeexcision an der Wange (9.8.1956):

Epidermis normal. Die Schweißdrüsen sind intakt, d.h. nicht von den Infiltraten angegriffen. Die Talgdrüsen sind hypertrophisch. Dort, wo sie an Infiltrate angrenzen, sind Einwanderungen einzelner Lymphozyten zu sehen. Die Follikel sind ohne krankhaften Befund, nur in Infiltratnähe etwas ödematös durchtränkt mit Einwanderung von vereinzelten Lymphozyten. Das Follikellumen ist erweitert und mit einem Hornpfropf gefüllt. In der Cutis zerstreut stehende, entzündliche, mehr oder weniger scharf umschriebene Lymphozyteninfiltrate. Direkt unter der Epidermis und an einen Follikel grenzend finden sich ziemlich scharf begrenzte, rundliche Infiltrate aus Epitheloidzellen und Lymphozyten. Im Infiltrat sind vereinzelte Gefäße vorhanden. Im unteren Drittel der Cutis ist ein rundliches Knötchen anzutreffen, im Schnitt scheinbar zwischen einem Follikel und einer Talgdrüse liegend. Das Knötchen besteht aus Epitheloidzellen und Lymphozyten ohne Riesenzellen.

In den folgenden Schnitten zeigt das erste Knötchen (Granulom) an seinem oberen Rand vereinzelte Leukozyten und stellenweise deutliche Epitheloidzellenansammlung. Das Granulom hat jetzt typisch lupoiden Charakter ohne Nekrosenbildung. Das Follikellumen hat sich wesentlich erweitert, zwischen den Talgdrüsenläppchen liegen Lymphozyteninfiltrate. Ein neues Knötchen mit deutlicher Epitheloidzellenbildung und Lymphozytenwall wird sichtbar.

Im 6. Nachschnitt findet sich ein scharf begrenztes Knötchen, von lupoidem Charakter am unteren Drittel der Cutis, direkt an eine Talgdrüse und Schweißdrüse grenzend.

In weiteren Schnitten liegt dieses Knötchen um ein Follikel und der dazugehörenden Talgdrüse. Neben dem ersten Granulom taucht ein scharf begrenzter, rundlicher, aus Lymphozyten und Epitheloidzellen bestehender Knoten auf. Einige Talgdrüsen und Follikel sind von vereinzelten Lymphozyten übersät. Das zuletzt beschriebene Knötchen zeigt bei den tieferen Schnitten lupoiden Charakter. Tief in der Cutis ist ein Follikel von einem lupoiden Knötchen umlagert. Die Granulome haben an Größe zugenommen. Subcorneal wird Leukozytenansammlung und Parakeratose sichtbar. Ein großes Knötchen beginnt Leukozytenansammlung zu zeigen, erweist sich aber bei tieferen Schnitten als intrafollikulär gelegen. Ein weiteres Follikel zeigt ebenfalls Leukozytenansammlung mit vereinzelten Riesenzellen von Langhans'schem Typ. Beim Betrachten der noch tieferen Schnitte sind nur noch verstreut Lymphozyteninfiltrate zu sehen.

Patient 2:

58jährige Frau, die seit 1945 unter einer persistierenden Rötung besonders an beiden Wangen und am Kinn mit Knötchen- und wohl auch Schuppenbildung leidet.

Bei der Patientin war weder Klinisch, noch röntgenologisch ein tuberkulöser Prozeß festzustellen. Tuberkulintest bis 1:100 positiv. Es wurde bei der Patientin eine Probeexcision am Kinn und an der rechten Wange durchgeführt.

a) Histologie der Excision am Kinn (15.4.55):

Die Epidermis ist zum Teil ödematös aufgelockert, sonst normal. Das Follikel-epithel ist intakt. In den erweiterten Follikelmündungen sind Hornmassen eingelagert. In den oberen und mittleren Lagen der Cutis knötchenförmige, rein lymphozytäre, para- und perifollikuläre Infiltrate. Die Talgdrüsen sind

zum Teil von den Infiltraten angegriffen, zum Teil frei. Die Gefäße sind erweitert und von Rundzelleninfiltraten umlagert. Die Schweißdrüsen sind unbeteiligt. In dem oberen Drittel der Cutis längliches, rein epitheloid-zelliges Knötchen. Im mittleren Drittel ein rundliches Knötchen. Diese Granulome haben zum Teil deutlich Epitheloidzellcharakter und enthalten nur spärlich, mehr peripher, Lymphozyten, d. h. sie zeigen sarkoide Struktur. Die Gefäße verlaufen stets an der Peripherie der Knoten. Riesenzellen sind nicht vorhanden. Nekrosen fehlen. Das zweite Granulom grenzt direkt an ein Follikel.

In den Nachschnitten zeigt das zweite Granulom nur noch Lymphozyten. Es kommt ein neues Knötchen zum Vorschein, das den gleichen Aufbau, d. h. vorwiegend Epitheloid- und spärlich Lymphozytenzellen aufweist. In den tiefer liegenden Schnitten sind nur noch Lymphozyteninfiltrate vorhanden.

b) Histologie der Excision an der Wange:

Die Veränderungen in diesem Excisat entsprechen weitgehend denen der Kinn-excision. Im unteren Drittel der Cutis liegen zwei Knötchen mit Andeutung von Epitheloidzellenbildung. In den tieferen Schnitten kommen an Stelle der zwei Knötchen ein Follikel und eine Talgdrüse zum Vorschein. Die übrigen Infiltrate haben sich verkleinert und imponieren nur noch als kleine Lymphozytenansammlungen. Schweißdrüsen sind zum Teil ebenfalls von den Infiltraten in Mitleidenschaft gezogen. Bei noch tieferen Schnitten nehmen die Infiltrate wieder zu. Nach ca. 0,90 mm sieht man zwei Granulome von Boeck'schem Typ, die direkt unter der Epidermis und parafollikulär liegen. Das eine Granulom wird von einem Follikel geteilt und vergrößert sich bei weiteren Schnitten immer mehr.

Patient 3:

48jährige Frau, bei der weder in der Familie noch in der Eigenanamnese ein Anhalt für Tuberkulose zu finden ist. Seit 3 Jahren besteht im Bereich der Nase bläulich-rote Verfärbung mit vereinzelt Knötchen. Die Erscheinungen besserten sich zunächst auf Ichthyol-Schwefelpaste. Ein paar Jahre später traten gleichzeitig mit einer Psoriasis an der Nase, Stirn und an den oberen Partien der Wangen Rötungen und Knötchen auf. Tuberkulintest 1:100 ++, 1:1000 +, Probeexcision an der Stirn und Wange durchgeführt am 20. 5. 1954.

a) Histologie der Excision an der Wange:

Die Epidermis zeigt stellenweise ödematöse Auflockerungen sowie geringgradige Hyperkeratose. An einer Stelle sieht man unter einer parakeratotischen Hornschicht subcorneale Leukozyten- und Zelldetritusansammlung. In der Cutis perivaskulär rundlich-längliche, mehr oder weniger scharf umschriebene lymphozytäre Knötchen. An der Grenze zwischen der Cutis und dem Fettgewebe liegt ein großes ovales Knötchen (1), es besteht zentral aus Epitheloidzellen mit lymphozytärem Randwall. Im Schnitt findet sich ferner neben einer strangförmigen Lymphozytenansammlung subepidermal ein großer Knoten (2), der bis in die Tiefe hinunterreicht. Er besteht aus Lymphozyten, Epitheloidzellen und einer einzigen Langhans'schen Riesenzelle, insgesamt ohne typischen lupoiden Bau. Er grenzt direkt an einen Follikel. In der Mitte des Schnittes befindet sich am oberen Drittel der Cutis ein großes Knötchen (3), das den gleichen Bau wie das vorherige Knötchen (2) zeigt. Zwei Follikel sind intakt, ihr Lumen zeigt aber in erweiterter Einmündung Hornzapfen. An den Berührungsflächen der Infiltrate ist das Follikelepithel ödematös aufgelockert und zeigt Zelleneinwanderung. Talgdrüsen ohne Befund. Zwischen den einzelnen Talgdrüsenläppchen liegen Lymphocyteninfiltrate. Die Schweißdrüsen und die Schweißdrüseneingänge sind zum Teil von Lymphozyten umlagert. In den folgenden tieferen Schnitten zeigt der dritte Knoten in der Mitte deutliche Epitheloidzellen und Lymphozytenwall. Der erste Knoten ist größer geworden und hat eine länglich-ovale Form bekommen, die strangförmige Lymphozytenansammlung ist völlig verschwunden. In dem dritten Knoten werden vereinzelt Leukozyten sichtbar. Am unteren Rand des zweiten Knotens geht ein zapfenförmiges, längliches Infiltrat tief in die Cutis und nimmt zum Teil Epitheloidzellencharakter an. Bei noch tiefer liegenden Schnitten kommen Schweißdrüsen des zweiten Knötchens zum Vorschein. Am unteren Rand des dritten Knotens taucht ein Follikel auf, der im Laufe der weiteren Schnitte in Richtung der Epidermis "wächst", bis er die bereits erwähnten Leukozytenansammlung umschließt. Man kann gut erkennen, wie die intrafollikuläre Lagerung dieser Leukozyten immer deutlicher wird. Der dritte Knoten selbst hat im Laufe der Schnitte an Größe immer mehr abgenommen, er zeigt zum Schluß nur Lymphocyten, um dann zu verschwinden. Es kommen in der Schnittserie am unteren Drittel zwei neue Knoten zum Vorschein, die deutlich zentrale Epitheloidformationen mit Lymphozytenwall zeigen. Die Gefäße sind erweitert. Subepidermal und zwischen zwei Follikeln befindet sich eine unscharf begrenzte Lymphozytenansammlung. Die übrigen Knoten haben ihren lupoiden Charakter verloren und zeigen nur noch Lymphocyten, sie nahmen an Größe immer mehr ab und verschwinden zum Teil fast ganz.

b) Histologie der Excision von der Stirn:

Die fast papillenlose Epidermis zeigt Hyper- und Parakeratose. Die Follikel sind zum Teil ödematös aufgelockert mit erweiterter Einmündung und enthalten Hornpfropfe. Zwischen den einzelnen Talgdrüsenläppchen liegen Lymphozyteninfiltrate. Im übrigen sind die Talgdrüsen wie Schweißdrüsen ohne pathologische Veränderungen. Um manche Schweißdrüsengänge sieht man Lymphozyten. In der Cutis verstreut sind perivaskuläre und lymphozytenförmige Knötchenansammlungen vorhanden. Im unteren Coriumdrittel, zwischen einem Follikel und Talgdrüsen, liegt ein scharf begrenzter Knoten. Er besteht aus Histiocyten, Epitheloidzellen, Lymphozyten ohne eigentlichen lupoiden Charakter. Erst in den folgenden Schnitten kommt der lupoide Charakter zum Ausdruck. Die Gefäße sind allgemein stark erweitert. In den weiteren Nachschnitten ist der erste Knoten vollkommen verschwunden, dafür ist im mittleren Drittel ein neuer lupoider Knoten zum Vorschein gekommen. Von Schnitt zu Schnitt wechselt die Lymphozytendichte beträchtlich, schließlich jedoch haben die Lymphozyten die Epitheloidzellen in den Hintergrund gedrängt, so daß der Knoten schließlich nur noch aus Lymphozyten besteht. Der Knoten grenzt offensichtlich unmittelbar an ein Follikel und eine Talgdrüse. Noch tiefer liegende Schnitte zeigen, daß an Stelle dieser Knötchen ein Follikel auftaucht. Subepidermal ist ein Knoten aus Epitheloidzellen und wenigen Lymphozyten zu erkennen.

Patient 4:

44-jähriger Mann in gutem Allgemeinzustand. Vor ca. 2 Monaten traten im Bereich der Stirn und den beiden Wangen Rötungen und Knötchen auf. Im übrigen sind keine Einzelheiten über eigene wie über Familienanamnese bekannt.

Histologie der Probeexcision an der Wange (13. 6. 1956):

Geringgradige Hyperkeratose, subepidermale Gefäße teleangiektatisch verändert. In der Cutis sind perivaskuläre kleinere, rundliche, länglich-knotige Lymphozyteninfiltrate eingelagert:

Subepidermal und perifollikulär liegt ein scharf begrenztes Knötchen (1), bestehend aus Lymphozyten, Epitheloidzellen, Leukozyten und vereinzelt Plasmazellen. An der Berührungsfläche mit den Follikeln sind Zelleinwanderungen und ödematöse Auflockerungen des Follikelepithels zu beobachten. Unmittelbar neben diesem Knoten liegt ein länglicher Knoten aus Lymphozyten, Leukozyten und Fibrozyten. Im oberen und am unteren Drittel der Cutis liegen

zum Teil rundliche, zum Teil längliche, meist unscharf begrenzte Knoten. Sie erinnern an Knoten des Boeck'schen Sarkoids, da sie aus Epitheloidzellen mit lymphozytärer Peripherie bestehen. Sie zeigen weder Nekrose noch Riesenzellen. Zwischen den Talgdrüsenläppchen und um die Schweißdrüsengänge liegen Lymphozyteninfiltrate. Im nächsten Schnitt sind die Follikel sehr stark erweitert und enthalten Hornmassen. Der erste Knoten ist im wesentlichen durch zwei sehr stark erweiterte Follikel ersetzt, zwischen denen noch Lymphozyten, Epitheloidzellen und vereinzelte Leukozyten zu finden sind. In den folgenden Schnitten haben die Lymphozyten im allgemeinen abgenommen, auch am Rande der lupoiden Knötchen. Der erste Knoten ist wieder zum Vorschein gekommen. Die Follikel, die den Knoten ersetzt haben, sind verschwunden. Es sind neue lupoide Knoten aufgetreten. Die Epidermis zeigt jetzt Parakeratose, es sind ferner mehrere lymphozytäre Knötchen zu sehen. Ein perivaskuläres Infiltrat zeigt deutlich lupoiden Charakter. Zwischen zwei Follikeln liegt ein Knoten aus Lymphozyten, deren Mitte im Laufe der Schnitte deutlich leukozytären Charakter annimmt. Die lupoiden Knötchen haben sich im allgemeinen etwas vergrößert. Aus drei nebeneinanderliegenden Knötchen hat sich ein großer Knoten gebildet. Ein Follikel zeigt intrafollikuläre Leukozytenansammlungen. Die Talgdrüsen sind hypertrophisch. Die Leukozytenansammlungen sind später nicht mehr vorhanden. Die lupoiden Knötchen verkleinern sich im Laufe der folgenden Schnitte immer mehr und sind zum Teil ganz verschwunden, andererseits sind neue Knoten zu beobachten.

Patient 5:

43jährige Frau. Über die Familien- und über die eigene Anamnese sind keine Einzelheiten vorhanden. Die Patientin war in der Augenklinik wegen einer Rosacea-Keratitis in Behandlung. Klinisch bestanden an der Stirn, Wangen, vor allem an der Nase bläulich-rote Infiltrate, die mit einzelnen Pusteln bedeckt waren. Die Patientin gibt an, daß die Erscheinungen während der Menses sich verschlimmerten.

Histologie einer Probeexcision am linken Augenlid (25. 7. 1955):

Ödematöse Auflockerung der Epidermis ohne Retezapfen. Die Gefäße sind stark erweitert und von Lymphozyteninfiltraten umgeben. Die Talgdrüsen sind leicht hypertrophisch, zum Teil sind sie zugrunde gegangen. Zwischen den

einzelnen Talgdrüsenläppchen liegen Lymphozyteninfiltrate. Man sieht vereinzelte Talgdrüsen, die von Lymphozyten durchsetzt sind. Die Schweißdrüsen sind zum Teil frei, zum Teil sind zwischen den einzelnen Drüsengängen Lymphozyten vorhanden. Die Follikel sind intakt und zeigen stark erweiterte Einmündung bzw. Lumina mit Hornpfropfen. An den Stellen, wo sie mit den Infiltraten in Berührung stehen, zeigen sie ödematöse Auflockerungen und Zelleneinwanderungen. In der Cutis stehen kleine, rundliche oder längliche, scharf begrenzte Knötchen verstreut. Die Knötchen bestehen aus Lymphozyten, Epitheloidzellen und Histiozyten, ohne typischen lupoiden Charakter zu zeigen. Überall in der Cutis sieht man Erythrozytenanhäufungen. Die Infiltrate liegen meistens para-, selten perifollikulär. Die Infiltrate enthalten in den folgenden Schnitten vereinzelt Leukozyten und Plasmazellen. Erst nach 0,2 mm sieht man im mittleren Drittel einen Knoten aus Epitheloidzellen mit Lymphozytenwall. Am unteren Drittel direkt angrenzend an einen Follikel und eine Talgdrüse befindet sich ein ovales, epitheloidzelliges Knötchen mit spärlichem Lymphozytensaum. Die Lymphozytenansammlungen haben im allgemeinen zugenommen. Bei 0,3 mm kommt ein neuer lupoider Knoten zum Vorschein. Am Rande des zweiten Knotens sind zwei Gefäße deutlich zu erkennen. Der erste Knoten hat an Größe abgenommen, der zweite Knoten liegt in der Hälfte eines geteilten Follikels.

Bei Betrachtung der tieferliegenden Schnitte nehmen Knötchen mit lupoiden Infiltraten allmählich ab. Es kommt aber ein Knötchen zum Vorschein, das deutliche Epitheloidzellen zeigt. In den letzten Schnitten sind nur vereinzelt Lymphozyteninfiltrate zu erkennen.

DISKUSSION DER EIGENEN HISTOLOGISCHEN BEFUNDE

Legt man der Auswertung der histologischen Untersuchungen die Einteilung nach MIESCHER zugrunde, so waren von unseren 27 Fällen 5 Fälle dem klassischen Typ, 7 Fälle dem rein lymphozytären und 15 Fälle dem Übergangstyp zuzuordnen.

Bei den Serienuntersuchungen war häufig zu beobachten, daß die Granulome ihren Charakter im Laufe einer Serie ändern. Infiltrate, die zuerst nur aus Lymphozyten zu bestehen scheinen, zeigen im Laufe der nächsten Schnitte Andeutung von Epitheloidzellenbildung. Es kommt sogar vor, daß die Infiltrate das Bild eines Boeck'schen Sarkoids annehmen. Bei manchen Infiltratwolken, die in den ersten Schnitten den typischen lymphozytären Typ zeigen, beherrschen die Lymphozyten das Bild auch durch die ganze Serie hindurch. Bei manchen Granulomen, die zunächst nur Andeutung von Epitheloidzellenbildung zeigen, nehmen jeweils in den tiefer liegenden Schnitten die Epitheloidzellen eindeutig zu, so daß das Bild eines lupoiden Granuloms klar hervortritt. Riesenzellen waren nur bei den ausgesprochen lupoiden Formen vorhanden und zwar nur solche vom Langhans'schen Typ. Nekrosen waren nicht anzutreffen. Manchmal waren die Riesenzellen zuerst nicht vorhanden und kamen erst später zum Vorschein. Die Granulome lagen zum größten Teil subepidermal. Die Follikel erwiesen sich meist als nicht angegriffen. Die Follikelmündungen waren oft erweitert und manchmal mit Hornmassen gefüllt, die Schweißdrüsen waren nicht mitbeteiligt und nur selten von vereinzelt Lymphozyteneinwanderungen durchsetzt. Die Infiltrate lagen meist para- und perifollikulär und nur selten intrafollikulär. Die Gefäße lagen am Rande der Infiltrate und waren teleangiektatisch verändert. Plasmazellen waren nur vereinzelt zu finden. Verkäsung war in keinem einzigen Fall nachzuweisen. Es kam auch vor, daß zwei Granulome sich zu einem Granulom vereinigten. Manche Granulome erwiesen sich im Nachschnitt entgegen der Erwartung als follikelständig. Auch wurden Follikel bisweilen von einem Granulom verdrängt, ja sogar vollkommen ersetzt. Die Talgdrüsen waren am Rande meistens von den Infiltraten angegriffen. In den Talgdrüsen waren Lymphozyteneinwanderungen festzustellen. Die Subcutis war in der Umgebung der Infiltrate ödematös verändert.

Insgesamt ergibt sich aus den vorgelegten Untersuchungen:

1. Die Erfassung der dritten Dimension mit Hilfe zahlreicher Serienschnitte

erlaubt die Diagnose "lupoide Rosacea" offensichtlich häufiger zu stellen, als wenn man sich mit einem Zufallsschnitt begnügt.

2. Ein eindeutiger Hinweis, daß Ausbildung der tuberkuloiden Granulome bei der lupoiden Rosacea etwa durch Talgbestandteile induziert wird, ist aus unseren Untersuchungen nicht abzuleiten. Insofern kann auf Grund letzterer keine Stellung gegen die tuberkulöse Natur der lupoiden Rosacea bezogen werden. Bedenkt man aber, daß auch unser Patientengut weder anamnestisch noch z. Zt. der Untersuchungen irgendwelche Anzeichen einer pulmonalen oder extrapulmonalen Tbc boten (abgesehen von verkalkten Hilusdrüsen usw.), so sprechen unsere Befunde insgesamt nicht für die Deutung der lupoiden Rosacea als Rosacea-ähnliches Tuberkulid, zumal histologisch in ein und demselben Schnitt oder jeweils in einem Excisat sich nebeneinander "typisch" lupoide, ja sarkoidartige Granulome neben zerfließenden lympho-histiozytär angedeutet epitheloidzellartige Infiltrate fanden. Es ist hier mit Nachdruck darauf hinzuweisen, daß MIESCHER (1954) in einer Studie über "katamnestische Untersuchungen bei 89 Fällen mit Tuberkulid" immerhin 17 Patienten mit lupoider Rosacea erfaßt hatte. Hierbei zeigten 10 der 17 Patienten eine für ein Tuberkulid ungewöhnliche Persistenz der Gesichtsherde von mehreren Jahren. Ferner, was noch wichtig sein dürfte, gehörten "fast alle Fälle mit Reaktivierung der Tbc in einem späteren Zeitpunkt der Gruppe des Erythema induratum und des papulonekrotischen Tuberkulids an", während von den 17 Patienten mit Rosacea lupoides (von MIESCHER rosacea-artiges Tuberkulid genannt) kein einziger katamnestisch tuberkulöse Komplikationen aufgewiesen hatte.

ZUSAMMENFASSUNG

Die lupoide und knötchenförmige Rosacea stellen Varianten mit fließenden Übergängen untereinander dar, d. h. es handelt sich offenbar nicht um zwei selbständige Krankheiten. Eigene Untersuchungen an Hand von Serienschnitten von Excisaten an 27 Patienten bestätigen die in der Literatur im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte immer deutlicher zum Ausdruck gebrachte Auffassung, daß die lupoide Rosacea nicht als ein rosacea-ähnliches Tuberkulid oder gar als eine Form der Hauttuberkulose aufzufassen ist, sondern als eine oft histologisch besser als klinisch erfaßbare Variante der banalen Rosacea zu gelten hat. Deshalb ist es besser, dem Vorschlag von JORDAN und LAYMON zu folgen und die Bezeichnung Rosacea-ähnliches Tuberkulid zu vermeiden, und von einer "lupoiden Rosacea" zu sprechen. Nach meinen Untersuchungen steigt die Quote dieser lupoiden Variante im Rahmen der banalen Rosacea, wenn man Excisate in Schnittserien durchuntersucht offenbar deswegen, weil lupoide, auch sarkoide Granulome bisweilen nesterartig gehäuft bzw. zerstreut stehen.

LITERATURVERZEICHNIS

- ARNDT Arch. Dermat. Syph. 98, 122 (1909)
- BLASCHKO, A. Arch. Dermat. Syph. 98, 122 (1909)
- BÜNGELER, W. Klin. Wschr. 19, 299 (1940)
- ELLER, J. J. Arch. Sv. Derm. Syph., Chicago 24, 923 (1931)
- EMANUEL, Sv. Acta Derm. vener. 19, 1 (1939)
- EPSTEIN, S. Zbl. Haut- u. Geschl. Krkh. 38, 441 (1930)
- GANS, O. und G. K. STEINGLEDER
Histologie der Hautkrankheiten, 2. Aufl.,
Springer Berlin (1955)
- GRÜTZ, O. Münch. Med. Wschr. 94, 1927 (1952)
- HEYMAN, F. Z. Haut- u. Geschl. Krkh. 4, 324 (1922)
- JADASSOHN, J. Arch. Dermat. Syph. 119, 10 (1931) Zbl. Haut-
u. Geschl. Krkh. 27, 466 (1928)
- JORDAN, P. Arch. Dermat. Syph. 189, 464 (1949)
- KADEN, R. Z. Haut- u. Geschl. Krkh. 10, 251 (1951)
- KALKOFF, K. W. Die Tuberkulose der Haut 1950
- KALKOFF, K. W. und J. HÜCK
Arch. Dermat. Syph. 186, 374 (1947)
- KETEL Dermatologica 116, 201 (1958)
- KLINGENMÜLLER, G. Dermat. Wschr. 124, 199 (1951)
- LAYMON, C. W. und E. P. SCHOCH
Arch. Dermat. Syph., Chicago 58, 286 (1948)
ref. Zbl. Haut- u. Geschl. Krkh. 74, 269
- LEDERMANN, K. G. Zbl. Haut- u. Geschl. Krkh. 17, 275 (1925)
- MARCHIONINI, A., H. W. SPIER und H. RÖCKL
Hautarzt 4, 497 (1953)

- MARCHIONINI, A. und H. W. SPIER
Orthologie und Pathologie der Ausscheidung der
Haut im Hdb. Allgem. Pathologie (BÜCHNER-
LETTERER-ROULET) Band V, 2 Springer (1959)
- MARTENSTEIN, H. und R. NOLL
Arch. Dermat. Syph. 158, 409 (1929)
- MIESCHER, G. Dermatologica 110, 23 (1955),
Dermatologica (Basel) 88, 150 (1943)
- PLANNER, H. Zbl. Haut- u. Geschl. Krkh. 38, 441 (1930)
- ROULET, F. C. Die infektiösen "spezifischen" Granulome im
Hdb. Allgem. Pathologie (BÜCHNER-LETTERER-
ROULET) Band VII Springer 1956
- SCHOLZ, W. Dermat. Z. 53, 775 (1928)
- SULZBERGER, M. G. and MACKEL, G. M.
Arch. of Derm. 31, 195 (1935)
- WILE and GRAUER Arch. of Derm. 31, 174 (1935)

Dem Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik,
Herrn Professor Dr. A. Marchionini, danke ich herzlich
für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die
Erlaubnis zur Benutzung der Apparate des Instituts.

Aufrichtigen Dank schulde ich ferner Herrn Professor
Dr. W. Spier für die Stellung des Themas und die liebens-
würdige Mithilfe und Anleitung bei der Ausführung.

Lebenslauf

Am 20. April 1933 wurde ich als Sohn des Landbesitzers Abd El Rahman El Sigai und seiner Ehefrau Sekina, geb. El Biek in Ismailia/Ägypten geboren. Ich bin ägyptischer Staatsangehöriger.

Von 1939 bis 1942 besuchte ich die Elementary School in Ismailia; anschließend trat ich in die Elementary School ein, der ich bis 1946 angehörte. Von 1947 bis 1952 war ich Schüler der Ismailia Secondary School, an der ich die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1952/53 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg. Dort bestand ich im Wintersemester 1954/55 das Physikum.

Im Sommersemester 1955 setzte ich mein medizinisches Studium an der Universität München fort. Im Herbst 1955 habe ich meine Ehefrau Ilse, geb. Niebel geheiratet. Das Staatsexamen habe ich am 21. 5. 1958 bestanden. Vom 16. 6. 58 bis 30. 9. 58 war ich als Medizinalassistent in der Dermatologischen Universitätsklinik München, vom 1. 10. 58 bis 31. 5. 59 an der Chirurgischen Privatklinik Dr. Franz Rinecker in München, vom 1. 6. 59 bis 30. 11. 59 in der II. med. Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Biederstein, München und vom 1. 12. 59 bis 31. 1. 60 in der I. Frauenklinik der Universität München tätig.

Zur Zeit arbeite ich im Krankenhaus Azlburg, Straubing.

Ahmed El Sigai.

